

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-228530
 (43)Date of publication of application : 29.08.1995

(51)Int.Cl. A61K 31/415
 A61K 31/435
 // C07D235/26
 C07D235/28
 C07D471/04

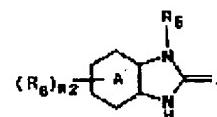
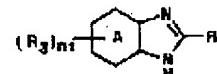
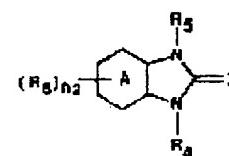
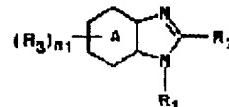
(21)Application number : 06-021096 (71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD
 (22)Date of filing : 18.02.1994 (72)Inventor : AIKAWA KAZUHIRO
 AOKI KOZO

(54) ANTIHYPEROLEMIC AND ANTIARTERIOSCLEROTIC AGENTS

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject agents, containing a condensed imidazole compound having a specific structure or its salt as an active ingredient, having excellent lowering actions on cholesterol in blood and suppressing actions on macrophage foaming and administrable for a long period.

CONSTITUTION: These antihyperlipemic and arteriosclerotic agents contain a condensed imidazole compound expressed by formula I or II [A is a nitrogen heterocyclic ring containing an unsaturation of benzene car a 6-membered ring; R1 and R4 are each an alkyl, an alkylcarbonyl; R2 is H, an alkyl, OH, mercapto or an alkylthio; R5 is H, an alkyl or an alkylcarbonyl; R3 and R5 are each H, a halogen, nitro, cyano, an alkyl, an alkoxy, an alkoxy carbonyl, etc.; X is O or S; (n1) and (n2) are each 1-3] or its pharmaceutically permissible salt, e.g. 2-methyl-1-tetradecylbenzimidazole as an active ingredient. The compound expressed by formula I or II is obtained by acylating a compound expressed by formula III or IV.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's 'decision of rejection']

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-228530

(43)公開日 平成7年(1995)8月29日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/415	ADN			
31/435	ABX			
// C 07 D 235/26	C			
235/28	C			
471/04	107			

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 15 頁)

(21)出願番号 特願平6-21096	(71)出願人 富士写真フィルム株式会社 神奈川県南足柄市中沼210番地
(22)出願日 平成6年(1994)2月18日	(72)発明者 相川 和広 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真 フィルム株式会社内
	(72)発明者 青木 幸三 神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真 フィルム株式会社内
	(74)代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

(54)【発明の名称】 抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤

(57)【要約】

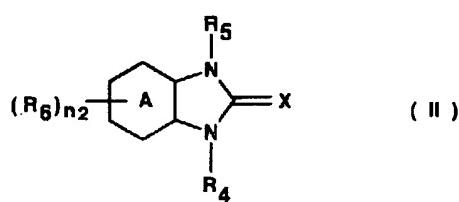
【目的】 ACATの活性及び細胞内のコレステロール輸送を阻害することにより、血中コレステロールを低下させ、マクロファージの泡沫化を抑制する毒性の少ない新規な抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤を提供すること。

【構成】 5-クロロー-1-デシル-2-メチルベンゾイミダゾール、1-デカノイル-2-メチルベンゾイミダゾール、2-エトキシカルボニルメチル-1-テトラデカノイルベンゾイミダゾール、1-ドデカノイル-2-メルカプトベンゾイミダゾール、これらの類縁化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を有効成分とする抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下式I又はIIで表わされる縮合イミダゾール化合物若しくはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分とする抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤。

【化1】



[内部にAを有する6員環は、ベンゼン環または6員環の不飽和含窒素ヘテロ環を表わし；R₁ならびにR₄はそれぞれアルキルまたはアルキルカルボニル基を表わし；R₂は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、メルカブトおよびアルキルチオ基を表わし；R₅は水素原子、アルキルまたはアルキルカルボニル基を表わし；R₃ならびにR₆はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、アシリルアミノおよびスルフォンアミド基を表わし；Xは酸素または硫黄原子を表わし；n₁ならびにn₂はそれぞれ1から3の整数を表わす。]

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤に関し、さらに詳しくは血中コレステロール低下作用を有する抗高脂血症剤およびマクロファージ泡沫化抑制作用を有する抗動脈硬化症剤に関する。

【0002】

【従来の技術】生活水準が向上するに従い、高カロリー・高コレステロール食を多く含む食生活が増加している。これに人口の高齢化が加わり、高脂血症およびそれに起因する動脈硬化性疾患が急増し大きな社会問題となっている。高脂血症・動脈硬化症の薬物療法としてはおもに血中脂質を低下させることがおこなわれているが、残念ながら動脈硬化病巣そのものの退縮が期待できる薬物は現在のところない。そもそも、動脈硬化症は、血管の内膜肥厚と脂質蓄積という特徴的な病変であり、その薬物療法として上記の血中脂質を低下させる薬物が用いられているが、最近の生化学的知見から動脈硬化病巣の形成に中心的な役割をはたしているマクロファージの泡沫化を抑えることで、動脈硬化病巣そのものの退縮が期

待されている。

【0003】

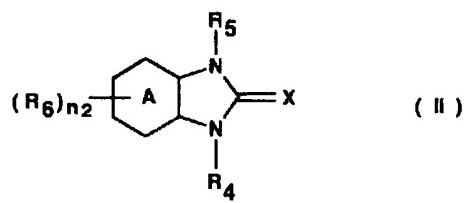
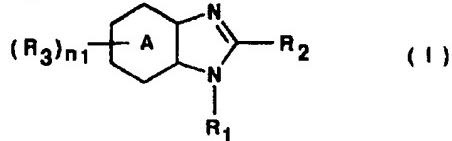
【発明が解決しようとする課題】本発明は、アシリルCoAコレステロールアシリルトランスフェラーゼ（いわゆるACAT）の活性及び細胞内のコレステロール輸送を阻害することにより、血中コレステロールを低下させ、マクロファージの泡沫化を抑制する毒性の少ない新規な抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、この目的を達成するため研究を続けた結果、特定の構造を有する縮合イミダゾール化合物若しくはそれらの薬学的に許容される塩がACAT阻害作用及び細胞内コレステロール輸送阻害作用を有し、すぐれた血中コレステロール低下作用を有する抗高脂血症剤として、さらに、マクロファージ泡沫化抑制作用を有する抗動脈硬化症剤として有用な医薬化合物であることを見いだし、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、下式I又はIIで表わされる縮合イミダゾール化合物若しくはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分とする抗高脂血症剤及び抗動脈硬化症剤を提供する。

【0005】

【化2】



【0006】 [内部にAを有する6員環は、ベンゼン環または6員環の不飽和含窒素ヘテロ環を表わし；R₁ならびにR₄はそれぞれアルキルまたはアルキルカルボニル基を表わし；R₂は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、メルカブトおよびアルキルチオ基を表わし；R₅は水素原子、アルキルまたはアルキルカルボニル基を表わし；R₃ならびにR₆はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、アシリルアミノおよびスルフォンアミド基を表わし；Xは酸素または硫黄原子を表わし；n₁ならびにn₂はそれぞれ1から3の整数を表わす。]

【0007】以下に本発明の化合物について詳細に説明する。式IおよびIIにおいて、内部にAを有する6員

環により表される6員環の不飽和含窒素ヘテロ環としては、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環が挙げられる。式IおよびIIにおいてR₁ならびにR₄によって表わされるアルキル基としては炭素数1～18のアルキル基（例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）が挙げられる。アルキルカルボニル基としては炭素数1～18のアルキルカルボニル（例えば、アセチル、ブタノイル、オクタノイル、テトラデカノイル、オクタデカノイル基）が挙げられる。これらに含まれるアルキル基は直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、更に置換基を有しても良い。式IにおけるR₁としては、炭素数6～18のアルキル基、ベンジル基、炭素数10～18のアルキルカルボニル基が好ましい。又、式IIにおいてR₄としては、炭素数6～18のアルキル基、炭素数2～18のアルキルカルボニル基が好ましい。

【0008】式IにおいてR₂によって表わされるアルキル基としては炭素数1～18のアルキル基（例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）が挙げられる。アルキルチオ基としては炭素数1～18のアルキルチオ基（例えば、メチルチオ、ブチルチオ、オクチルチオ、ドデシルチオ、オクタデシルチオ基）が挙げられる。これらに含まれるアルキル基は直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、更に置換基を有しても良い。式IにおけるR₂としては、水素原子、炭素数1～6のアルキル基（特に、低級アルキル基）、低級アルキルチオ基が好ましい。ここで、低級とは、炭素数1～3をいう（以下、同じ）。式IIにおいてR₅によって表わされるアルキル基としては炭素数1～18のアルキル基（例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）が挙げられる。アルキルカルボニル基としては炭素数1～18のアルキルカルボニル（例えば、アセチル、ブタノイル、オクタノイル、テトラデカノイル、オクタデカノイル基）が挙げられる。これらに含まれるアルキル基は直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、更に置換基を有しても良い。式IIにおけるR₅としては、炭素数1～16のアルキル基が好ましい。

【0009】式IおよびIIのR₃ならびにR₆におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、塩素原子が特に好ましい。アルキル基としては炭素数1～18のアルキル基（例えば、メチル、ブチル、オクチル、ドデシル、オクタデシル基）が挙げられる。アルコキシ基としては炭素数1～18のアルコキシ基（例えば、メトキシ、ブトキシ、オクチルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ基）が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては炭素数1～18のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、

ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル基）が挙げらる。カルバモイル基としては炭素数0～18のカルバモイル基（例えばカルバモイル、メチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、オクチルカルバモイル、ヘキサデシルカルバモイル、フェニルカルバモイル基）が挙げらる。スルファモイル基としては炭素数0～18のスルファモイル基（例えばスルファモイル、メチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、オクチルスルファモイル、ヘキサデシルスルファモイル、フェニルスルファモイル基）が挙げらる。

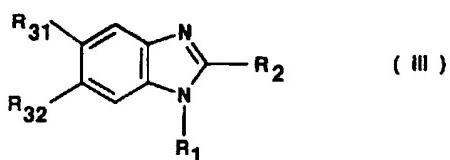
【0010】アシルアミノ基としては炭素数1～18のアシルアミノ基（例えばアセチルアミノ、ブタノイルアミノ、オクタノイルアミノ、ヘキサデカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ基）が挙げらる。スルフォニルアミノ基としては炭素数1～18のスルフォニルアミノ基（例えばメタンスルフォニルアミノ、ブタンスルフォニルアミノ、オクタンスルフォニルアミノ、ヘキサデカンスルフォニルアミノ、ベンゼンスルフォニルアミノ基）が挙げられ、これらのアルキル部分は直鎖状、分岐状あるいは環状のいずれの場合も含み、アルキル基、アリール基は更に置換基を有しても良い。式IおよびIIにおけるR₃ならびにR₆としては、水素原子、ハロゲン原子（特にクロル）、アルキル基（特に、低級アルキル基〔トリフルオロメチルを含む〕）、アルコキシ基（特に、低級アルコキシ基）、炭素数1～18のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～18のカルバモイル基、炭素数1～18のスルファモイル基、炭素数1～18のスルフォニル基、炭素数1～18のアシルアミノ基、炭素数1～18のスルフォニルアミノ基が好ましい。式IおよびIIで表わされる化合物は塩を形成しても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、燐酸塩、トルエンスルfonyl酸塩などが挙げられる。

【0011】式IおよびIIにおいて内部にAを有する6員環としては、ベンゼン環又はピリジン環が好ましい。又、式IおよびIIにおいて、n₁ならびにn₂はそれぞれ1又は2の整数が好ましい。式IおよびIIで表わされる化合物においてR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆で表わされる置換基の炭素数の合計は少なくとも6以上あることが好ましく、8から30が特に好ましい。更には、少なくとも1つの置換基の炭素数が6以上であることが好ましく、8～16であることが特に好ましい。式Iにおいて特に好ましいものは次の式IIIで表わされる化合物である。

【0012】

【化3】

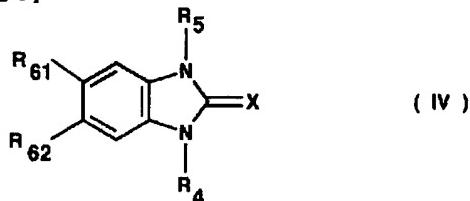
5



【0013】 [式中R₁ およびR₂ は前述と同義であり、R₃₁ とR₃₂ は前述のR₃ と同義である。] 式Iにおける好ましい置換基が、式I I Iにおいても好ましい置換基である。式I I Iで表わされる化合物は塩を形成しても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、燐酸塩、トルエンスルfonyl酸塩などが挙げられる。式I I IにおいてR₁ 、R₂ 、R₃₁ またはR₃₂ の何れかは炭素数6以上を有することが好ましく、8～16であることが特に好ましい。式I Iにおいて特に好ましいものは次の式I Vで表わされる化合物である。

【0014】

【化4】



【0015】 [式中R₄ 、R₅ およびXは前述と同義であり、R₆₁ とR₆₂ は前述のR₆ と同義である。] 式I Iにおける好ましい置換基が、式I Vにおいても好ましい置換基である。式I Vで表わされる化合物は塩を形成しても良い。形成しうる塩としては塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、燐酸塩、トルエンスルfonyl酸塩などが挙げられる。式I VにおいてR₁ 、R₂ 、R₃₁ またはR₃₂ の何れかは炭素数6以上を有することが好ましく、8～16であることが特に好ましい。本発明においては、薬理効果の点から、下記(i)～(iii)の化合物を用いるのが好ましい。

(i) 式I I Iの化合物において、R₁ が炭素数6～18のアルキル基、R₂ が低級アルキル基、R₃₁ 又はR₃₂ が水素原子、残りがハロゲン原子（特にクロル）、低級アルコキシ基、低級アルキル基、又はR₃₁ 及びR₃₂ がともにハロゲン原子（特にクロル）又は低級アルキル基である化合物。

(ii) 式I I Iの化合物において、R₁ が炭素数10～18のアルキルカルボニル基、R₂ が炭素数1～6のアルキル基（特に、低級アルキル基）、R₃₁ 又はR₃₂ が水素原子、残りが低級アルキル基、又はR₃₁ 及びR₃₂ がともに水素原子である化合物。

(iii) 式I Vの化合物において、R₄ が炭素数2～18（特に炭素数10～18）のアルキルカルボニル基、R₅ が水素原子、R₆₁ 又はR₆₂ が水素原子、残りが低級

10

20

30

40

50

6

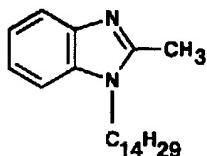
アルキル基又はハロゲン原子（特にクロル）、若しくはR₆₁ 及びR₆₂ がともに水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子（特にクロル）、Xが硫黄又は酸素である化合物。

以下に本発明で用いる式I 及びI I で表わされる代表的化合物を具体的に例示する。

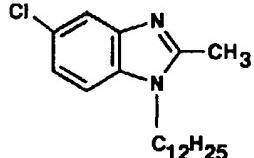
【0016】

【化5】

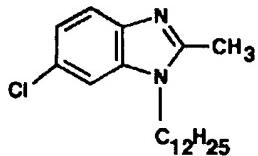
(1)



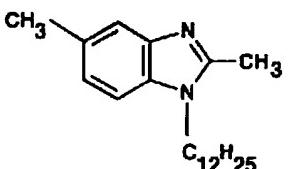
(2)



(3)



(4)

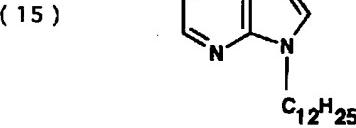
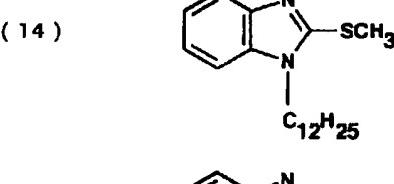
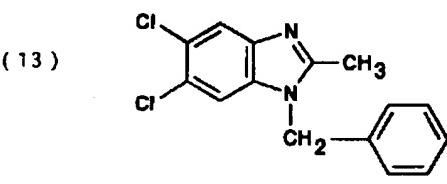
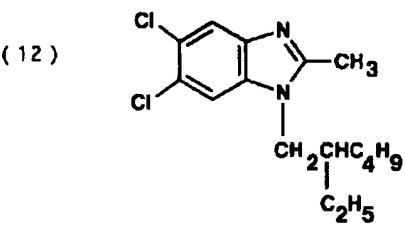
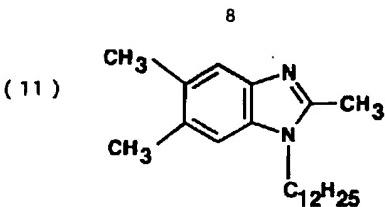
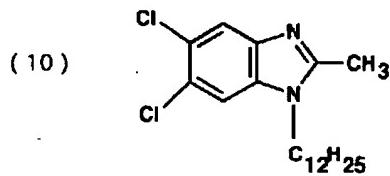
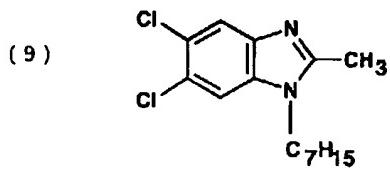
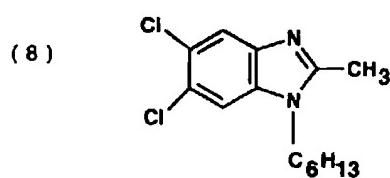
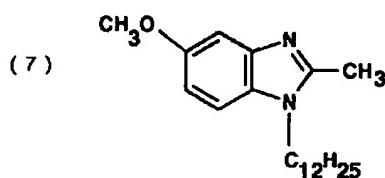
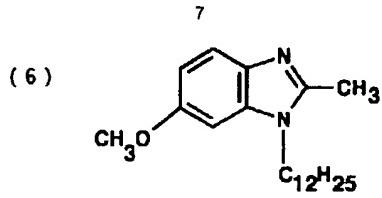


(5)



【0017】

【化6】



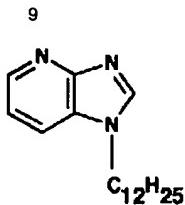
【0018】

【化7】

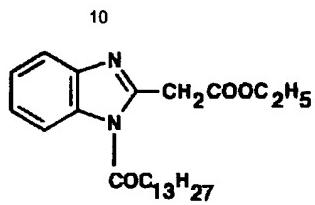
【0019】

【化8】

(16)



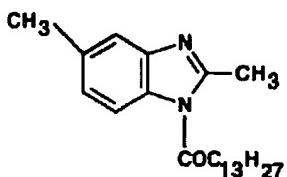
(21)



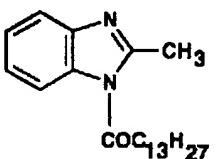
(17)



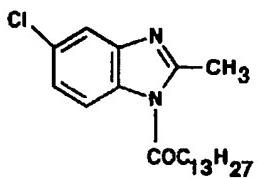
(22)



(18)



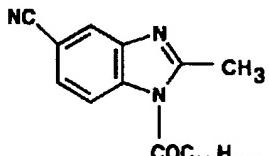
(23)



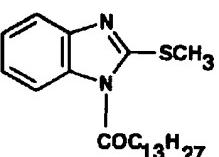
(19)



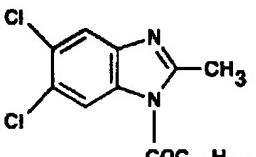
(24)



(20)



(25)



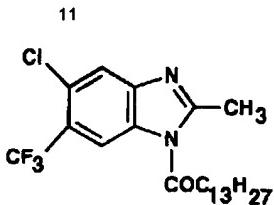
【0020】

【化9】

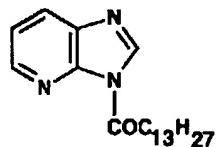
【0021】

【化10】

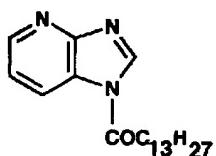
(26)



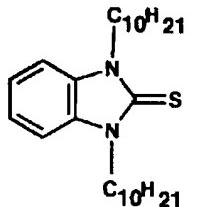
(27)



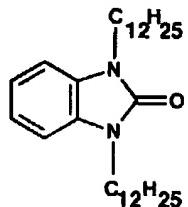
(28)



(29)



(30)

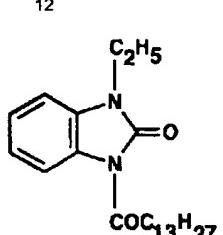
【0022】
【化11】

10

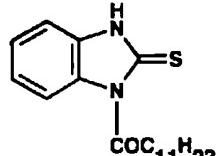
20

30

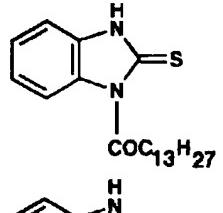
(31)



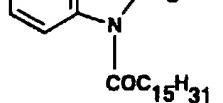
(32)



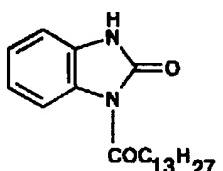
(33)



(34)



(35)

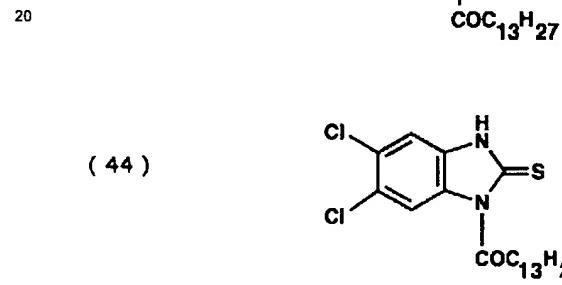
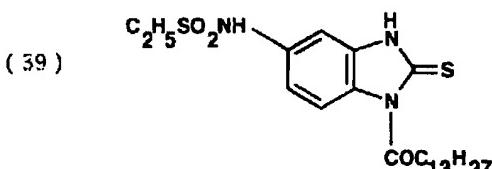
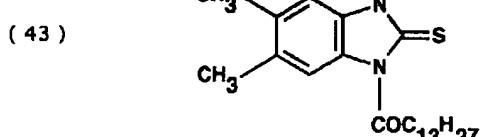
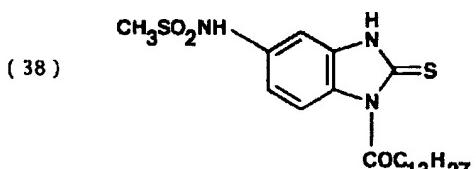
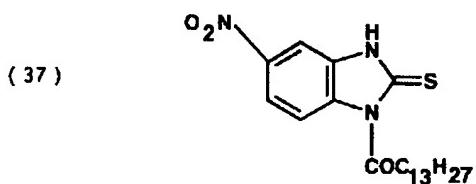
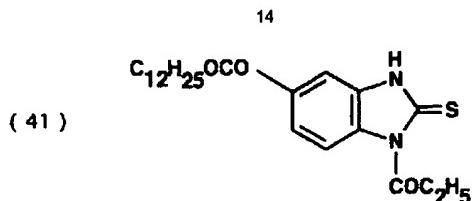
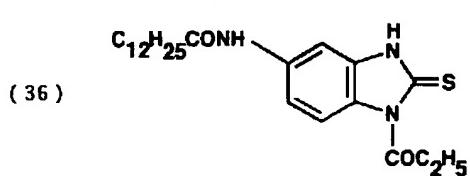


【0023】

【化12】

40

50



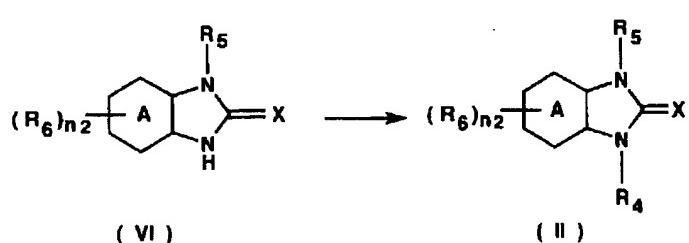
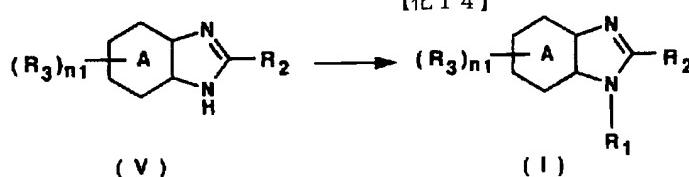
【0024】

【化13】

30 【0025】式IおよびIIで表わされる縮合イミダゾール化合物は、以下に示す反応式に従い製造することができる。

【0026】

【化14】



【0027】〔式中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、n₁、n₂、AおよびXは前述の通りである。〕

化合物(V)に対しても化合物(VI)に対しても同様の条件で製造することができる。すなわち、化合物

(V) または化合物 (VI) に対してアシル化を行って化合物 (I) または化合物 (II) とする場合、通常の不活性溶媒（例えばアセトニトリル、酢酸エチル、THF（テトラヒドロフラン）、DMF（ジメチルフォルムアミド）、DMAc（ジメチルアセトアミド）など）中で脱酸剤として塩基触媒（例えば炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）を用いて対応する酸ハライドと反応させることにより遂行できるが、極性の強いDMF、DMAc、アセトニトリルなどを用いた場合には塩基触媒を用いなくとも良い。本工程に用いる溶媒の使用量は、化合物 (V) または化合物 (VI) に対して2～50倍量が好ましく、用いる酸ハライドの量は化合物 (V) または化合物 (VI) に対して1.8～2.4倍のモル数を使うことが好ましい。反応温度は30～150℃で進行するが、50～100℃で行うことが好ましい。化合物 (V) または化合物 (VI) に対してアルキル化を行って化合物 (I) または化合物 (II) とする場合、一般的な有機溶剤（例えばエタノール、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、DMF（ジメチルフォルムアミド）、THF（テトラヒドロフラン）など）中で、脱酸剤として水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムエチラートなどの塩基触媒を用いてアルキルハライドかアルキルシラートなどと反応させることで遂行できる。反応温度は基質と溶媒により変わるが、通常0～100℃、好ましくは20～60℃で行う。

【0028】本発明の抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤は、上式 (I) 又は (II) の1または2以上の化合物を含有してもよく、当該技術分野において従来から用いられている両立可能な公知の抗高脂血症剤または抗動脈硬化症剤と組み合わせて使用しても良い。かかる従来から用いられている抗高脂血症剤または抗動脈硬化症剤としては、メリナマイド、プロブコール、メバロチン等が挙げられる。本発明の抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤の投与は、経口投与、注射（主として筋肉内、静脈内、皮下）などにより行われ、各投与方法に応じた剤型に調剤される。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、乳化剤、懸濁剤、溶液剤などの経口投与剤、注射剤などとして用いることができる。また、剤型に応じて適当な担体ないし希釈剤及び適当な生理活性物質を配合して調剤することができる。

【0029】本発明の抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤において、上式 (I) 又は (II) の化合物と組み合わせて用いることのできる医薬キャリアーまたは希釈剤の好適な例としては、グルコース；サッカロース；ラクトース；エチルアルコール；グリセリン；マンニトール；ソルビトール；ペンタエリスリトール；ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール400、他のポリエチレングリ

コール；トリラウリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル及びジステアリン酸グリセリルの如き飽和脂肪酸のモノ、ジ及びトリグリセリド；ベクチン；でんぶん；コーンスターク；アルギニン酸；キシロース；タルク；石松子；オリーブ油、ピーナッツ油、ヒマシ油、コーン油、小麦麦芽油、ゴマ油、綿実油、ヒマワリ油及びタラ肝油の如きオイル及び油脂；ゼラチン；レシチン；シリカ；セルロース；メチルヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース；カルボキシメチルセルロースカルシウムの如きセルロース誘導体；ステアリン酸カルシウム、ラウリン酸カルシウム、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸カルシウム、ベヘン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウム等の12～22の炭素原子を有する脂肪酸のマグネシウム塩またはカルシウム塩；シクロデキストリン類；例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、カルボキシメチル- β -シクロデキストリン及びジメチル- β -シクロデキストリン；乳化剤；例えば、2～22、特に10～18の炭素原子を有する飽和及び不飽和の脂肪酸とグリコール、グリセリン、ジエチレングリコール、ペントエリスリトール、エチルアルコール、ブチルアルコール、オクタデシルアルコールの如き1価の脂肪族アルコール（例えば、アルカノールの如き1～20の炭素原子を有するもの）または多価アルコールとのエステルまたは；ジメチルポリシロキサンの如きシリコン；及びバイオジェン不含蒸留水が挙げられる。

【0030】本発明の抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤の投与量は疾患の種類、患者の年齢、体重、症状の程度及び投与経路などによっても異なるが、通常、成人一日体重1キログラム当たり有効成分化合物が0.1～500mg、好ましくは0.2～100mgの範囲となる量が適当である。

【0031】

【発明の効果】本発明の抗高脂血症剤および抗動脈硬化症剤薬剤は、優れた血中コレステロール低下作用及びマクロファージ泡沫化抑制作用を有し、毒性も低く、高脂血症さらには動脈硬化症にすぐれた治療効果を示す長期投与可能な医薬である。次に参考例及び実施例により本発明を説明する。

【0032】

【実施例】

参考例

次に本発明で用いる化合物の具体的な合成例について説明する。

(1) 2-メチル-1-テトラデシルベンゾイミダゾールの合成

2-メチルベンゾイミダゾール 2. 7 g、テトラデシルプロマイド 6. 1 g、炭酸カリウム 4. 1 g を DMF 10 ml 中 30°C で 24 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルより再結晶して 5. 9 g の目的物を得た（収率 90%）。

融点 220-223°C

元素分析 C₂₂H₃₆N₂ として

計算値：C、80.43；H、11.05；N、8.53 (%)

実測値：C、80.21；H、10.89；N、8.42 (%)

【0033】 (2) 5-クロロ-1-ドデシル-2-メチルベンゾイミダゾールおよび (3) 6-クロロ-1-ドデシル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成
5-クロロ-2-メチルベンゾイミダゾール 1. 66 g、ドデシルプロマイド 2. 75 g、炭酸カリウム 2. 7 g を DMF 10 ml 中 30°C で 44 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトで分取精製した（シリカゲル 120 g、溶媒：酢酸エチル-クロロフォルム 1:10）。Rf 値（酢酸エチル-クロロフォルム 1:5）= 0.42 の分画から (6) を油状物として 0.8 g 得た（収率 24%）。Rf 値 = 0.29 の分画をから (7) を油状物として 1.1 g 得た（収率 33%）。

(2) 融点 43-44°C

元素分析 C₂₀H₃₁N₂C₁₁ として

計算値：C、71.72；H、9.33；N、8.37 (%)

実測値：C、71.58；H、9.17；N、8.29 (%)

(3) 融点 52-53°C

元素分析 C₂₀H₃₁N₂C₁₁ として

計算値：C、71.72；H、9.33；N、8.37 (%)

実測値：C、71.76；H、9.28；N、8.33 (%)

【0034】 (4) 1-ドデシル-2, 5-ジメチルベンゾイミダゾールおよび (5) 1-ドデシル-2, 6-ジメチルベンゾイミダゾールの合成
2, 5-ジメチルベンゾイミダゾール 1. 34 g、ドデシルプロマイド 2. 75 g、炭酸カリウム 2. 7 g を DMF 10 ml 中 30°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトで分取精製した（シリカゲル 30 g、溶媒：酢酸エチル-クロロフォルム 1:10）。Rf 値（酢酸エチル-クロロフォルム 1:5）= 0.40 の分画を集めたところ (4) および (5) の混合物（約 1:1）を 3.0 g 得た（収率 96%）。

(6) 1-ドデシル-2-メチル-6-メトキシベンゾイミダゾールおよび (7) 1-ドデシル-2-メチル-5-メトキシベンゾイミダゾールの合成
2-メチル-5-メトキシベンゾイミダゾール 1. 50 g、ドデシルプロマイド 2. 75 g、炭酸カリウム 2.

7 g を DMF 10 ml 中 30°C で 30 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトで分取精製した（シリカゲル 120 g、溶媒：酢酸エチル-クロロフォルム 1:10）。Rf 値（酢酸エチル-クロロフォルム 1:5）= 0.42 の分画から (6) を油状物として 0.8 g 得た（収率 24%）。Rf 値 = 0.29 の分画をから (7) を油状物として 1.1 g 得た（収率 33%）。

【0035】 (8) 5, 6-ジクロロ-1-ヘキシル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成
5, 6-ジクロロ-2-メチルベンゾイミダゾール 0.48 g、ヘキシルプロマイド 0.45 g、炭酸カリウム 0.7 g を DMF 3 ml 中 30°C で 30 時間攪拌した。アセトニトリル 5 ml と水 5 ml を添加し、析出した結晶を濾集して目的物を 0.5 g 得た（収率 70%）。

融点 112-114°C

元素分析 C₁₄H₁₈N₂C₁₂ として

計算値：C、58.95；H、6.36；N、9.82 (%)

20 実測値：C、58.79；H、6.21；N、9.70 (%)

【0036】 (8) と同様にして次の化合物を得た。

化合物 (9) 収率 78%、融点 95-96°C

元素分析 C₁₅H₂₀N₂C₁₂ として

計算値：C、60.20；H、6.74；N、9.36 (%)

実測値：C、60.14；H、6.66；N、9.19 (%)

化合物 (10) 収率 91%、融点 92-93°C

元素分析 C₂₀H₃₀N₂C₁₂ として

計算値：C、65.00；H、8.18；N、7.58 (%)

実測値：C、64.88；H、8.06；N、7.51 (%)

30 化合物 (12) 収率 49%、融点 65-68°C

元素分析 C₁₆H₂₂N₂C₁₂ として

計算値：C、61.34；H、7.08；N、8.94 (%)

実測値：C、61.48；H、6.94；N、8.84 (%)

化合物 (13) 収率 99%、融点 200-202°C

元素分析 C₁₅H₁₂N₂C₁₂ として

計算値：C、61.87；H、4.15；N、9.62 (%)

実測値：C、61.66；H、4.03；N、9.48 (%)

【0037】 (11) 1-ドデシル-2, 5, 6-トリメチルベンゾイミダゾールの合成

40 2, 5, 6-トリメチルベンゾイミダゾール 1.60 g、ドデシルプロマイド 2.75 g、炭酸カリウム 2.7 g を DMF 10 ml 中 30°C で 23 時間攪拌した。水を添加し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、減圧下で溶媒を溜去した。残渣を冷アセトニトリルより晶析し目的物 2.14 g を得た（収率 65%）。

融点 39-41°C

元素分析 C₂₂H₃₆N₂ として

計算値：C、80.43；H、11.05；N、8.53 (%)

実測値：C、80.35；H、11.14；N、8.65 (%)

50 【0038】 (14) 1-ドデシル-2-メチルチオベ

ンソイミダゾールの合成

2-メチルチオベンゾイミダゾール1. 64 g、ドデシルブロマイド2. 75 g、炭酸カリウム2. 7 gをDMF 10 ml中30°Cで18時間攪拌した。水を添加し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで分取精製した（シリカゲル60 g、溶媒：酢酸エチル-クロロフォルム1:10）。R_f値（酢酸エチル-クロロフォルム1:5）=0.60の分画を集めて目的物2.4 gを得た（収率79%）。

(15) 3-ドデシル-1イミダゾール [4. 5-b] ピリジンおよび(16) 1-ドデシル-1イミダゾール [4. 5-b] ピリジンの合成

イミダゾール [4. 5-b] ピリジン1. 0 g、ドデシルブロマイド2. 3 g、炭酸カリウム1. 74 gをDMF 10 ml中30°Cで24時間攪拌した。水にあけ酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下で溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトで分取精製した（シリカゲル60 g、溶媒：酢酸エチル-クロロフォルム1:10）。レスポーラー分画として(15)を1.4 g（収率58%）とモアポーラー分画として(16)を0.5 g（収率21%）をいずれも油状物として得た。

【0039】(17) 1-ドデカノイル-2-メチルベンゾイミダゾールの合成

2-メチルベンゾイミダゾール5 gをDMAc 20 ml、アセトニトリル40 mlおよびトリエチルアミン6. 4 mlにとかし、50°Cでドデカノイルクロライド9. 1 gを滴下した。50°Cで3時間攪拌した後に冷却し、水20 mlを添加して析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄し、乾燥して目的物11. 1 g（収率93%）。

融点 54-55°C

元素分析C₂₀H₃₀N₂O₁として

計算値：C、76.38；H、9.62；N、8.91（%）

実測値：C、76.45；H、9.78；N、8.78（%）

【0040】(17)と同様にして次の化合物を得た。

化合物(18) 収率78%、融点 45-50°C

元素分析C₂₁H₃₄N₂O₁として

計算値：C、76.31；H、10.37；N、8.48（%）

実測値：C、76.15；H、10.21；N、8.29（%）

化合物(19) 収率88%、融点 76-82°C

元素分析C₂₀H₃₂N₂O₁として

計算値：C、75.90；H、10.19；N、8.85（%）

実測値：C、75.78；H、10.25；N、8.79（%）

【0041】(20) 2-メチルメルカプト-1-テトラデカノイルベンゾイミダゾールの合成

3H-1-テトラデカノイルベンゾイミダゾール-2-チオン2 gをDMAc 5 ml、THF 5 mlおよびトリエチルアミン1. 2 mlに溶かし、沃化メチル0. 8 gを添加した。室温で23時間攪拌した後にアセトニトリ

ル20 mlと水5 mlを添加し析出した結晶を濾集した。希炭酸ナトリウム水溶液とアセトニトリルで洗浄した後に乾燥して目的物を1. 8 g得た（収率86%）。融点 85-88°C

元素分析C₂₂H₃₄N₂O₁S₁として

計算値：C、70.54；H、9.15；N、7.48（%）

実測値：C、70.37；H、9.08；N、7.32（%）

(21) 2-エトキシカルボニルメチル-1-テトラデカノイルベンゾイミダゾールの合成

2-エトキシカルボニルメチルベンゾイミダゾール2 gをDMAc 6 ml、アセトニトリル12 mlおよびトリエチルアミン1. 7 mlに溶かし、50°Cでテトラデカノイルクロライド1. 7 mlを添加した。4時間攪拌した後にアセトニトリル10 mlと水10 mlを添加し析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。減圧下に溶媒を溜去し、残渣をアセトニトリルより晶析して目的物1. 0 gを得た（収率24%）。

融点 123-126°C

元素分析C₂₅H₃₈N₂O₃として

計算値：C、72.42；H、9.24；N、6.75（%）

実測値：C、72.31；H、9.07；N、6.88（%）

【0042】(22) 2, 5-ジメチル-1-テトラデカノイルベンゾイミダゾールの合成

2, 5-ジメチルベンゾイミダゾール1. 5 gをDMAc 6 ml、アセトニトリル12 mlおよびトリエチルアミン1. 7 mlに溶かし、50°Cでテトラデカノイルクロライド1. 7 mlを添加した。1時間攪拌した後にアセトニトリル20 mlと水6 mlを添加し析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して3. 0 gの目的物を得た（収率84%）。

融点 63-65°C

元素分析C₂₃H₃₆N₂O₁として

計算値：C、77.48；H、10.18；N、7.86（%）

実測値：C、77.33；H、10.09；N、7.67（%）

(23) 5-クロロ-2-メチル-1-テトラデカノイルベンゾイミダゾールの合成

2-クロロ-5-メチルベンゾイミダゾール1. 7 gをDMAc 6 ml、アセトニトリル12 mlおよびトリエチルアミン1. 7 mlに溶かし、50°Cでテトラデカノイルクロライド1. 7 mlを添加した。1時間攪拌した後にアセトニトリル20 mlと水6 mlを添加し析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して1. 7 gの目的物を得た（収率45%）。

融点 96-98°C

元素分析C₂₂H₃₃N₂O₁C₁として

計算値：C、70.09；H、8.82；N、7.43（%）

実測値：C、69.89；H、8.65；N、7.34（%）

【0043】(23)と同様にして次の化合物を得た。

化合物(24) 収率57%、融点 52-56°C

元素分析C₂₃H₃₃N₃O₁として

計算値：C、75.16；H、9.05；N、11.44（%）
 実測値：C、75.01；H、8.98；N、11.25（%）
 化合物（25）収率7.8%、融点76-78°C
 元素分析C₂₀H₂₈N₂O₁C₁₂として
 計算値：C、62.66；H、7.36；N、7.31（%）
 実測値：C、62.45；H、7.22；N、7.42（%）
 化合物（26）収率6.5%、融点63-66°C
【0044】（27）3-テトラデカノイル-イミダゾ[4.5-b]ピリジンおよび（28）1-テトラデカノイル-イミダゾ[4.5-b]ピリジンの合成
 イミダゾ[4.5-b]ピリジン1.0gをDMAc4ml、アセトニトリル8mlおよびトリエチルアミン1.4mlに溶かし、50°Cでテトラデカノイルクロライト2.17gを添加した。4時間攪拌した後にアセトニトリル20mlと水6mlを添加し析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄後乾燥して2.7gの目的物（27）と（28）の混合物（2:1）を得た（収率9.8%）。
 融点65-68°C（混合物として）
 元素分析C₂₀H₃₁N₃O₁として
 計算値：C、72.90；H、9.48；N、12.76（%）
 実測値：C、72.73；H、9.31；N、12.54（%）
 （29）1,3-ジデシルベンゾイミダゾ[3H]-2-チオの合成
 2-メルカプトベンゾイミダゾール1.5gとデシルプロマイド4.5gをキシレン中12時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去した後にピリジン50mlを加え、1時間加熱還流した。減圧でピリジンを留去した後に残渣を減圧下に蒸留して目的物2.6gを得た（収率6.0%）。
 元素分析C₂₇H₄₆N₂S₁として
 計算値：C、75.29；H、10.77；N、6.50（%）
 実測値：C、75.13；H、10.58；N、6.47（%）
【0045】（30）1,3-ジドデシルベンゾイミダゾ[3H]-2-チオの合成
 2-ヒドロキシベンゾイミダゾール1.3gをDMF7mlに溶かし、炭酸カリウム2.1gとドデシルプロマイド2.7gを添加した。24時間攪拌した後に、水10mlを加え、塩酸で中和し攪拌しつづけて徐々に析出した結晶を濾集した。水洗乾燥後目的物2.9gを得た（収率6.2%）。
 融点36-38°C
 元素分析C₃₁H₅₄N₂O₁として
 計算値：C、79.09；H、11.56；N、5.95（%）
 実測値：C、78.98；H、11.43；N、5.87（%）
 （31）1-エチル-3-テトラデカノイルベンゾイミダゾ[3H]-2-チオの合成
 1-エチル-2-ベンゾイミダゾリノン1.6gをDMAc4ml、アセトニトリル8mlおよびトリエチルアミン1.7mlに溶かし、50°Cでミリスチン酸クロライド2.6gを滴下した。50°Cで2時間攪拌した後

に、アセトニトリル10mlと水5mlを添加し、析出した結晶を濾集した。アセトニトリルで洗浄した後に乾燥して目的物2.7gを得た（収率7.3%）。
 融点45-48°C
 元素分析C₂₃H₃₆N₂O₂として
 計算値：C、74.15；H、9.74；N、7.52（%）
 実測値：C、74.04；H、9.59；N、7.44（%）
【0046】（32）1-ドデカノイル-2-メルカプトベンゾイミダゾールの合成
 2-メルカプトベンゾイミダゾール1.0gをDMAc40ml、アセトニトリル80mlおよびトリエチルアミン1.3mlに溶かし、50°Cでドデカノイルプロマイド1.6gを滴下した。50°Cで4時間攪拌した後に、水50mlを添加し、析出した結晶を濾集した。酢酸エチルとアセトニトリルで洗浄した後に乾燥して1.4gの目的物を得た（収率6.3%）。
 融点126-129°C
 元素分析C₁₉H₂₈N₂O₁S₁として
 計算値：C、68.63；H、8.49；N、8.43（%）
 実測値：C、68.47；H、8.33；N、8.31（%）
【0047】（32）と同様にして次の化合物を得た。
 化合物（33）収率4.8%、融点122-123°C
 元素分析C₂₁H₃₂N₂O₁S₁として
 計算値：C、69.95；H、8.95；N、7.77（%）
 実測値：C、69.79；H、8.74；N、7.82（%）
 化合物（34）収率6.8%、融点125-126°C
 元素分析C₂₃H₃₆N₂O₁S₁として
 計算値：C、71.08；H、9.33；N、7.21（%）
 実測値：C、71.01；H、9.24；N、7.08（%）
 化合物（35）収率7.0%、融点109-112°C
 元素分析C₂₁H₃₂N₂O₂として
 計算値：C、73.21；H、9.36；N、8.13（%）
 実測値：C、73.08；H、9.21；N、8.18（%）
【0048】
 化合物（37）収率1.7%、融点119-121°C
 元素分析C₂₁H₃₁N₃O₃S₁として
 計算値：C、62.19；H、7.71；N、10.36（%）
 実測値：C、62.03；H、7.59；N、10.14（%）
 化合物（38）収率4.8%、融点63-66°C
 元素分析C₂₂H₃₄N₃O₂S₂として
 計算値：C、60.51；H、7.85；N、9.63（%）
 実測値：C、60.42；H、7.68；N、9.49（%）
 化合物（39）収率7.1%、融点164-166°C
 元素分析C₂₄H₃₇N₃O₂S₁として
 計算値：C、66.78；H、8.64；N、9.74（%）
 実測値：C、66.57；H、8.48；N、9.62（%）
 化合物（40）収率6.1%、融点163-168°C
 元素分析C₂₃H₃₅N₃O₂S₁として
 計算値：C、66.15；H、8.45；N、10.06（%）
 実測値：C、66.02；H、8.39；N、10.13（%）

【0049】

化合物(41) 収率5.8%、融点 155-158°C
元素分析 C₂₃H₃₄N₂O₃S₁ として

計算値: C、65.99 ; H、8.19 ; N、6.69 (%)

実測値: C、65.86 ; H、8.06 ; N、6.64 (%)

化合物(42) 収率6.6%、融点 174-177°C

元素分析 C₂₂H₃₅N₃O₃S₂ として

計算値: C、58.24 ; H、7.78 ; N、9.26 (%)

実測値: C、58.11 ; H、7.62 ; N、9.18 (%)

化合物(43) 収率7.3%、融点 123-126°C 10

元素分析 C₂₃H₃₆N₂O₁S₁ として

計算値: C、71.08 ; H、9.34 ; N、7.21 (%)

実測値: C、70.89 ; H、9.24 ; N、7.09 (%)

化合物(44) 収率7.6%、融点 134-137°C

元素分析 C₂₁H₃₀N₂O₁S₁C₁₂ として

計算値: C、58.73 ; H、7.04 ; N、6.52 (%)

実測値: C、58.58 ; H、6.98 ; N、6.34 (%)

【0050】実施例1

表-1記載の化合物(1)~(44)の薬理効果を以下の方法により求めた。尚、化合物の番号は、参考例に記載の化合物の番号に対応するものである。

薬理試験

(1) *in vitro*マウス腹腔マクロファージを用いた、マクロファージ泡沫化抑制作用試験
15週令ICRマウス・メス(日本SLC)の頸部を切断し、放血した後、腹腔内にハンクス緩衝液(日本製薬)を注入する。腹部をもんだ後これをすみやかに回収

し、1000回転・5分間遠心し、腹腔マクロファージを集め。集められた腹腔マクロファージは次にGIT培地(和光純薬工業製)に懸濁し、24穴マイクロプレートに播種する。37°C 5%CO₂条件下で2時間培養した後、培地をダルベッコ変法イーグルMEM培地(日本製薬)に変換する。さらに、37°C 5%CO₂条件下で16時間培養した後以下のものをこの順で添加する。

① 被験物質---DMSO(和光純薬工業製)に溶解したもの

② リポソーム

PC/PS/DCP/CHOL. = 50/50/10/75 (n mol s)

PC: フオスファチジルコリン(フナコシ製)

PS: フオスファチジルセリン(フナコシ製)

DCP: ジセチルfosfate(フナコシ製)

CHOL.: コレステロール(シグマ製)

37°C、5%CO₂条件下でさらに16時間培養した

後、クロロホルムとメタノールで脂質画分を抽出する。

抽出した脂質画分をイソプロピルアルコールで溶解し、酵素発色法を用いて、生成したコレステリルエステル(CE)の定量を行った。各化合物のコレステリルエステルの生成率は対照との比率で算出した。細胞毒性については、顕微鏡下で細胞の形態を観察することによって行った。結果を表1に示す。

【0051】

【表1】

表-1

化合物 No.	投与量 (μM)	CE (%)	細胞毒性
(1)	5	6.5	細胞毒性なし
(2)	5	2.2	細胞毒性なし
(3)	5	6.4	細胞毒性なし
(4)	5	6.7	細胞毒性なし
(6)	5	5.9	細胞毒性なし
(7)	5	5.8	細胞毒性なし
(8)	5	6.8	細胞毒性なし
(9)	5	6.4	細胞毒性なし
(10)	5	2.8	細胞毒性なし
(11)	5	5.6	細胞毒性なし
(12)	5	6.8	細胞毒性なし
(13)	5	6.9	細胞毒性なし
(15)	5	6.1	細胞毒性なし
(16)	5	6.6	細胞毒性なし
(17)	5	3.8	細胞毒性なし
(18)	5	6.3	細胞毒性なし
(20)	5	8.2	細胞毒性なし
(21)	5	3.8	細胞毒性なし
(22)	5	5.3	細胞毒性なし
(23)	5	4.5	細胞毒性なし

(25)	5	61	細胞毒性なし
(27)	5	68	細胞毒性なし
(29)	5	72	細胞毒性なし
(30)	5	80	細胞毒性なし
(31)	5	78	細胞毒性なし
(32)	5	41	細胞毒性なし
(33)	5	56	細胞毒性なし
(34)	5	37	細胞毒性なし
(35)	5	22	細胞毒性なし
(36)	5	52	細胞毒性なし
(43)	5	46	細胞毒性なし
(44)	5	42	細胞毒性なし

【0052】表-1の結果から、これら化合物は5 μMにおいて細胞毒性を示さないことがわかる。即ち、毒性が低く、かつ、CE生成率を顕著に抑制することが明らかである。即ち、これら化合物はマクロファージに高い毒性を示すことなく、マクロファージの泡沫化を顕著に抑制するものである。

(2) 高コレステロール飼料食ラビットにおける血中脂質低下作用

体重約2Kgのニュージーランドホワイトラビット・オスを高コレステロール飼料(100g/日/匹:オリエンタル酵母社製ORC-4+0.5%コレステロール+0.5%オリーブ油)にて7日間飼育し、高コレステロール血症とした。引き続き同量の高コレステロール飼料で飼育すると共に、1群3羽(試験群)に被験化合物

(17) 100mg/kg/日/匹を飼料に混ぜて14日間連続投与した。一方、同ラビット1群3羽を同量の高コ

化物(17)を25mg含有する錠剤の調製

① 化合物(17)	10 g
② コーンスターーチ	40 g
③ 結晶セルロース	45 g
④ カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 g
⑤ 軽質無水ケイヒ酸	500 mg
⑥ ステアリン酸マグネシウム	500 mg
計	100 g

上記の処方に従って①~⑥を均一に混合し、打錠機にて圧縮成型して一錠250mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、化合物(17)が25mg含有されており、成

化物(17)を40mg含有するカプセル剤の調製

① 化合物(17)	20 g
② コーンスターーチ	79.5 g
③ 軽質無水ケイヒ酸	500 mg
計	100 g

上記の処方に従って①~③を均一に混合し、その200mgをカプセルに充填してカプセル剤を得た。このカプセル剤には1カプセル当たり化合物(17)が40mg含ま

1 g中に化合物(17)を100mg含有する顆粒剤の調製

① 化合物(17)	10 g
② 結晶セルロース	40 g

レステロール飼料のみで飼育し対照群とした。14日間連続投与後1日間絶食し、耳下静脈より少量採血し、血中総コレステロール量を測定した。(イアトリポTC:ヤトロン社製使用)

血中総コレステロール低下率は、薬剤を投与しない対照(3羽)との比率で表して65%であった。このように、被験化合物(17)は、優れた血中コレステロール降下作用を有することが明かになった。

【0053】(3) 急性毒性試験

化合物(17)を0.5%ツイーン80溶液に懸濁し、8週令ddyマウス1群6匹に経口投与し、1ヶ月間急性毒性を観察した。その結果該化合物のLD50値は、5000mg/kg以上であった。これは、本発明の化合物が低毒性であることを示している。

【0054】実施例2 錠剤

人1日5~30錠を数回に分けて服用する。

【0055】実施例3 カプセル剤

れどり、成人1日1~20カプセルを数回に分けて服用する。

【0056】実施例4 頸粒剤

③10%ヒドロキシプロピルセルロース

エタノール溶液	50 g
計	100 g

上記の処方にしたがって①～③を均一に混合し、練合した後、押し出し造粒機により造粒後、乾燥して顆粒剤を作った。この顆粒剤1gには化合物(17)が100mg

含有されており、成人1日1～8gを数回にわけて服用する。